

MEMORIA DESCRIPTIVA

Biomateriales compuestos para implantes óseos.

Esta invención se aplica en el campo de la síntesis y aplicación de biomateriales, en particular de los biomateriales conocidos como compuestos o mixtos ("composites") en este caso formados por cerámicas de carbonato-fosfatos de calcio y polímeros derivados del acetato de vinilo capaces de actuar como sustitutos del tejido duro cuando este ha sido dañado o se ha perdido u otras aplicaciones biomédicas como soportes de fármacos, sistemas de liberación controlada de drogas, etc.

La necesidad de sustituir, reconstruir y/o regenerar el tejido óseo dañado o perdido en diferentes sitios del cuerpo humano ha sido un reto enfrentado con mayor o menor éxito a lo largo de los siglos desde el surgimiento mismo de la humanidad. Aunque una de las primeras soluciones encontradas fue el uso de los diferentes tipos de injertos óseos, estos hoy día están siendo sustituidos por otros biomateriales debido a sus diversas limitaciones, relacionadas principalmente con la dificultad en su obtención, molestias y riesgos quirúrgicos para los pacientes y efectividad variable entre otros. Los materiales empleados con estos fines conforman una larga lista que abarca diferentes tipos de metales, polímeros, cerámicas y vidrios, que son conocidos genéricamente como sustitutos de injerto óseo (*Senn N. On the healing of aseptic cavities by implantation of antiseptic decalcified bone. Amer. J. Med. Sc., 98: 219-243; 1889., Weber J.M., White E.W. Carbonate minerals as precursors of new ceramic, metal and polymer materials for biomedical applications. Min. Sci. Eng., 5: 151; 1973, Williams D.F. Challenges in materials for health care applications. Argew. Chem. Adv. Mater., 101(5): 678; 1989, Hench L.L., Wilson T. Surface-active biomaterials. Science, 226: 630; 1984*). Puede decirse que hasta el momento no se ha encontrado el biomaterial ideal que cumpla con todas las exigencias de la cirugía reconstructiva del hueso para diferentes especialidades médicas, sin embargo, se cuenta con un consenso bastante generalizado entre los especialistas, de que desde el punto de vista de su biocompatibilidad, tolerancia por el organismo y efectividad en la curación, los fosfatos de calcio y en particular las hidroxiapatitas constituyen los biomateriales mas perspectivas en este campo (*Klein C.P.A.T., Dreissen A.A., de Groot K., van den Hooff A., Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue. J. Biomed. Mater. Res., 17: 769-784; 1983, Shinazaki K., Mooney V., Comparative study of porous hydroxyapatite and calcium phosphate material in bone substitute. J. Orthop. Res., 3: 301; 1985, Damien C.J., Parsons J.R. Bone graft and bone graft substitutes: A review of current technology and applications. J. Appl. Biomat., 2:187-208; 1991, Jallot E. Correlation between hydroxyapatite osseointegration and Young's Modulus. Med. Eng. Phys., 20: 697 ; 1998*). Ello es

debido a que estas sustancias presentan una gran identidad química y estructural con el soporte mineral del hueso, conocido como la “apatita biológica”. De ahí los éxitos logrados en el uso clínico de estos compuestos, principalmente en los últimos 30 años (*Cottrell D.A., Wolford L.M. Long-term evaluation of the use of coralline hydroxyapatite in orthognatic surgery. J. Oral Maxillofac. Surg., 56: 935; 1998.*

Ayers R.A., Simske S.J., Nunes C.R., Wolford L.M. Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in human. J. Oral Maxillofac. Surg., 56: 1297; 1998.

González R., Blardoní F., Maestre H., Pereda O., Pancorbo E., Ciénaga M.A. Long-term results of the coralline porous hydroxyapatite HAP-200 as bone implant's biomaterial in orthopedics and traumatology. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 32(2): 97-101; 2001).

Pero las investigaciones realizadas por diversos especialistas han permitido comprobar que el hueso está formado por un soporte inorgánico (aproximadamente el 65 %) constituido principalmente por estos fosfatos de calcio mencionados arriba y el resto (35 %) es materia orgánica y agua. La fase orgánica está compuesta de colágeno mayoritariamente que se encuentra en estrecha interrelación con la apatita biológica (*Weiner S., Traub W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. FEBS, 206(2): 262; 1986).*

Este conocimiento de la composición y estructura del tejido óseo ha estimulado la investigación y desarrollo de biomateriales de fosfatos de calcio con diferente composición, estructura, porosidades y con comportamientos diferentes “in vivo” en cuanto a la biodegradación. Hoy día se cuenta con una gran variedad de este tipo de implantes entre los cuales se pueden citar los descritos en las patentes US 4976736 (Dic., 1990), US 5900254 (Mayo, 1999), FR 2776282 (Sept. 1999), US 6001394 (Dic. 1999), US 6331312 (Dic. 2001). También se han desarrollado y aplicado con estos fines biomateriales poliméricos tanto naturales (colágeno, quitosana, celulosa, etc) como sintéticos de diferente naturaleza y procedencia, simulando la parte orgánica del hueso [US 5837752 (Nov. 1998), US 5919234 (Jul. 1999), US Patent Application 2003114552 (jun. 2003)]. Mas recientemente se trabaja intensamente en la fabricación de materiales compuestos o mixtos (composites), formados por fosfatos de calcio e hidroxiapatita con diferentes tipos de polímeros naturales y sintéticos con el fin de lograr productos con propiedades químicas, físicas y mecánicas mas parecidas al hueso y con los cuales se pueda lograr un mejor desempeño funcional como sustitutos del injerto de hueso.

Un gran número de combinaciones de este tipo de materiales compuestos ha sido desarrollado en los últimos años, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes: hidroxiapatita, colágeno y un glicosaminoglicano (US 5071436, 1991), mezcla de fosfatos de calcio con celulosa (FR2715853, 1995), hidroxiapatita con ácido poliláctico (WO9746178, 1997), hidroxiapatita con silicona

(US5728157, 1998), fosfato de calcio con celulosa y sus derivados (US6558709, 2003), varias sales de calcio con varias formulaciones de polímeros (US6579532, 2003), hidroxiapatita, hueso y varias sales inorgánicas con polietilenglicol, ceras, hidrogeles y latex acrílicos (US 6605293, 2003).

No se ha encontrado ningún reporte sobre combinaciones de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con ninguna de las sales inorgánicas posibles a usar como biomaterial de implante.

No obstante lo anterior, aunque los productos mencionados arriba han mostrado buenos resultados en algunas aplicaciones médicas, todavía no satisfacen las diversas y crecientes necesidades de la cirugía reconstructiva de los huesos de diferentes regiones del cuerpo humano.

Para algunas aplicaciones los cirujanos prefieren que el biomaterial a implantar se reabsorba rápidamente dejando nuevo hueso en su lugar, en otros casos se exige que el implante permanezca inalterable por espacios mayores de tiempo según el sitio y magnitud de la lesión a tratar. Adicionalmente es muy favorable si el biomaterial es capaz de liberar fármacos o drogas de manera controlada, pues permite al mismo tiempo tratar diferentes patologías del hueso como infecciones, procesos inflamatorios, neoplasias, etc..

Por otro lado, muchos de los biomateriales existentes para implantes óseos no resultan económicamente viables para aplicarlos de forma masiva a la población.

Recientemente se han desarrollado polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico capaces de actuar como soportes adecuados para la fabricación de medicamentos de acción sostenida (Patentes Cubanas No. 22199 de 1993, 22880 de 2003, Int. Appl. PCT/CU99/00002 de 1999).

La presente invención contempla también nuevas aplicaciones de estos polímeros en la fabricación de biomateriales implantables en humanos para reconstruir el tejido óseo y otros fines terapéuticos o de cirugía reconstructiva.

El objetivo principal de esta invención es obtener biomateriales compuestos o mixtos ("composites") constituidos por fosfatos, carbonatos e hidróxido de calcio, hidroxiapatita, carbonato-apatitas o mezclas de los mismos de diferentes proporciones ligados a polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con propiedades adecuadas para funcionar como sustitutos del injerto óseo.

Es objetivo también de esta invención que los biomateriales desarrollados puedan ser densos o porosos y con diferentes grados de biodegradación según las necesidades quirúrgicas para el sitio, tipo de hueso y magnitud de la lesión a tratar.

Además se persigue que estos biomateriales estén formados por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos.

Como ejemplos de aplicación, aclarando la ejecución de nuestra invención ponemos los siguientes:

Los biomateriales desarrollados están formados por dos tipos de compuestos, una fase inorgánica (A) y una fase orgánica (B).

La fase inorgánica (A) está constituida por fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones según se muestra en la siguiente tabla:

TABLA 1. Composición de algunas mezclas de compuestos inorgánicos (A) empleados en la preparación de biomateriales.

Mezclas	$\text{Ca}_a(\text{PO}_4)_b(\text{H})_c(\text{CO}_3)_d(\text{OH})_e$ (valor aproximados de los subíndices)					Relación Molar Ca/P
No.	a	b	c	d	e	
1	3	2	0	0	0	1.5
2	10	6	0	0	2	1.66
3	10	6	0	1	0	1.66
4	96	59	4	9	1	1.62
5	100	3	0	95	1	33
6	44	33	16	2	1	1.3
7	9	5	1	1	2	1.8
8	9	4	2	2	2	2.25
9	10	3	0	5	1	3.3
10	9	6	2	0	2	1.5

La fase orgánica (B) está constituida por disoluciones de poli-vinilacetato-co-alcohol vinílico (POVIAC) de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico, de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el polivinilacetato; poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con contenido de monómero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0.5 % referida a ácido acético, contenido de metales pesados referido a plomo menor que 20 ppm y libre de peróxidos (POVIAC1); poli-vinilacetato-co-ácido crotonico de composición entre 1 y 40 % en peso de unidades monoméricas de ácido crotonico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos (CROTAV) o mezclas de los mismos en etanol o acetona en concentraciones variables según el % del polímero que se desee incorporar al biomaterial.

EJEMPLO 1.

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No. 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0.1 mm, se humectó gradualmente con una solución de POVIAC (25 %) en acetona hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisceración y el polvo obtenido se humectó nuevamente con acetona, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm.

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 20 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes.

EJEMPLO 2.

A la mezcla de sales inorgánicas descrita en el ejemplo anterior se añadió ácido acetil salicílico (ASA) y se mezcló adecuadamente para obtener una masa homogénea, se procede de la misma manera para obtener un granulado con 15 % de POVIAC1 y 2.5 % de ASA. Este "composite" se comporta como un sistema de liberación controlada del fármaco (Fig.1).

EJEMPLO 3

Una porción de granulado de hidroxiapatita porosa HAP-200 (*González R.; Melo M.C.; Pérez A.; Rodríguez A.C. Hidroxiapatita Porosa Coralina HAP-200. Principales características Físico-Químicas. Química Nova, 16 (6) noviembre-diciembre: 509-512; 1993*) de tamaño de partículas entre 2 y 2.5 mm y con una composición similar a la mezcla 2 es sumergida en una suspensión en acetona de 25 % de POVIAC y 10 % de la mezcla No. 5 (Tabla 1) con tamaño de partículas de 0.1 mm. Se agita durante 10 min. Se separa el granulado y se seca al aire. El producto así obtenido conserva su estructura porosa original con una capa polimérica adherida en toda la superficie (Fig. 2).

EJEMPLO 4.

El producto obtenido en el ejemplo anterior fue ensayado mediante implantes en hueso en las extremidades superiores de primates después de ser esterilizado con radiación gamma a 25 Kgy, observándose excelentes resultados en la reparación ósea sin que aparecieran respuestas locales o generales adversas al cabo de 18 meses (Fig. 3).

EJEMPLO 5.

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No. 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0.1 mm, se humectó gradualmente con una solución de CROTAV (26 %) en etanol hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisericación y el polvo obtenido se humectó nuevamente con etanol, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm.

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 15 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes.

EJEMPLO 6

Dos tipos de granulados preparados según el procedimiento descrito en el ejemplo 5, uno con una composición similar a la de la mezcla 2 (G2) y otro con la de la mezcla 5 (G5) fueron implantados

en tejido óseo de ratas (fémur). Uno en el lado izquierdo y otro en el lado derecho después de haber sido esterilizados con rayos gamma a 25 Kgy. Los implantes fueron retirados y analizados a diferentes tiempos de evolución postoperatoria, determinándose la variación en la composición de fases mediante espectroscopía FT-IR y de la relación molar Ca/P por análisis químico. Se encontró que mientras el granulado G2 no cambia su composición apreciablemente en 90 días, el granulado G5 se degrada relativamente rápido incorporando fósforo a su estructura para acercarse a la composición media del hueso (Fig. 4).

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

- 1- Se obtienen biomateriales muy estables física y mecánicamente sin que se produzca desmoronamiento o desprendimiento de partículas aisladas.
- 2- Los biomateriales obtenidos pueden ser densos o porosos y presentan propiedades biomecánicas adecuadas para funcionar como sustitutos de injertos de hueso.
- 3- Se obtienen biomateriales con diferentes velocidades de degradación en correspondencia con la composición de las fases presentes.
- 4- Los biomateriales desarrollados funcionan también como sistemas de liberación controlada de fármacos, con los que se puede a la vez que restaurar el hueso dañado o perdido, tratar diferentes patologías óseas con fármacos como antibióticos, antiinflamatorios, etc.
- 5- Los biomateriales obtenidos tienen una porosidad tal que conforman matrices viables para el crecimiento de nuevo tejido en su interior cuando estos son implantados lo mismo en tejido blando que en el hueso sin que se formen "fondos de saco".

REIVINDICACIONES**Biomateriales compuestos para implantes óseos.**

- 1- Biomateriales compuestos para implantes óseos, caracterizados por tener una composición química multifásica comprendiendo una fase inorgánica compuesta por sales de calcio y otra fase orgánica constituida por polímeros o copolímeros o ambos derivados del acetato de vinilo y el ácido crotónico.
- 2- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1, caracterizados por presentar indistintamente estructuras densas (sin poros) o macro y microporosas tridimensionalmente interconectadas con un diámetro de los poros de 5 a 840 μm .
- 3- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1 y 2 caracterizados por que la fase inorgánica está constituida por fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones en las que la relación molar P/Ca varía entre 0 y 99.9.
- 4- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1 2 y 3, caracterizados por que las sales inorgánicas pueden ser de origen natural o sintético, densas o porosas y se conforman físicamente hasta obtener la forma deseada, ya sea en bloques o granulados.
- 5- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1 y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-alcohol vinílico de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico, de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el polivinilacetato.
- 6- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1, y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con contenido de monómero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0.5 % referida a ácido acético, contenido de metales pesados referido a plomo menor que 20 ppm y libre de peróxidos.
- 7- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1 y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-ácido crotónico de composición entre 1 y 40 %

en peso de unidades monoméricas de ácido crotónico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos o mezclas de los mismos.

- 8- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1, 2, 3, 4 y 5 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por mezclas de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotónico.
- 9- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No. 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida en todo el volumen del sólido.
- 10- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No. 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida y recubriendo la superficie del soporte inorgánico.
- 11- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No. 1 y 8, caracterizados por que cuando la fase orgánica se encuentra recubriendo la superficie del soporte inorgánico, dicha superficie está formada por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos.
- 12- Biomateriales compuestos para implantes óseos, caracterizados por presentar diferentes velocidades de reabsorción entre 10^{-5} y 3.2 % por día, cuando funciona como implante óseo en dependencia de la naturaleza química y relación entre las fases inorgánicas presentes en su composición.
- 13- Uso de biomateriales compuestos para implantes óseos como sistemas de liberación controlada de fármacos cuando son cargados con los mismos e implantados tanto en tejidos blandos como en huesos.